

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP2005/020302

International filing date: 04 November 2005 (04.11.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-322569  
Filing date: 05 November 2004 (05.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 09 December 2005 (09.12.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in  
compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2004年11月 5日

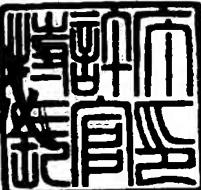
出願番号 Application Number: 特願2004-322569

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号  
The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

出願人 千寿製薬株式会社  
Applicant(s):

2005年11月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

中嶋誠  


【書類名】 特許願  
【整理番号】 652-04  
【提出日】 平成16年11月 5日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1 105号  
【氏名】 澤 翱郎  
【発明者】  
【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1 306号  
【氏名】 藤本 朋子  
【特許出願人】  
【識別番号】 000199175  
【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社  
【代表者】 吉田 祥二  
【電話番号】 06-6201-9627  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 004167  
【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、有機アミンまたはその塩を含有する水性点眼剤。

【請求項 2】

有機アミンがアミノエチルスルホン酸またはトロメタモールである請求項1記載の水性点眼剤。

【請求項 3】

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度が0.01~0.5w/v%である請求項1または2記載の水性点眼剤。

【請求項 4】

有機アミンまたはその塩の濃度が0.01~5.0w/v%である請求項1、2または3のいずれかに記載の水性点眼剤。

【請求項 5】

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、0.05~2.0w/v%アミノエチルスルホン酸を含有する水性点眼剤。

【請求項 6】

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤に、有機アミンまたはその塩を配合することを特徴とする、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性を促進させる方法。

【請求項 7】

有機アミンがアミノエチルスルホン酸またはトロメタモールである請求項6記載の方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】眼内移行性促進水性点眼剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗炎症薬である2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、眼内移行性促進水性点眼剤に関する。また、本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する水性点眼剤に、有機アミンまたはその塩を配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性を促進する方法に関する。

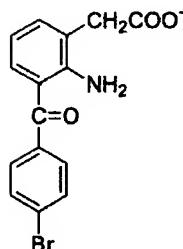
【背景技術】

【0002】

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸(一般名: プロムフェナク)は下記の式(I)で表される化合物であり、酸性非ステロイド性抗炎症剤である。

【0003】

【化1】



(I)

【0004】

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物は、眼科領域においては外眼部および前眼部の炎症性疾患(眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症)に対して有効で、特にぶどう膜炎の治療に対する有効性は従来用いられてきたステロイド抗炎症剤に匹敵するものである(特許文献1参照)。2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物は、眼科領域においてはナトリウム塩および3/2水和物として点眼液の形態で実用に供されている。

【0005】

一方、眼科領域において、薬物の眼内移行性および眼内貯留性を改善した点眼剤が望まれている。しかし、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムについては、これまで眼内移行性を改善する研究はなされていない。

【0006】

点眼における薬物の吸収促進剤としては、たとえばカプリン酸か、 $\beta$ 遮断薬であるアテノロール、カルテオロール、チリソロールおよびチモロールの角膜透過性をインピトロ実験で亢進させた例(非特許文献1参照)、炭素数3~7の脂肪酸により $\beta$ 遮断薬の眼組織内の貯留時間を延長させた例(特許文献2参照)、交感神経 $\alpha_1$ 受容体遮断薬である塩酸ブナゾシンにカプロン酸、カブリル酸、カプリン酸を配合することにより角膜透過性を良好にした例(特許文献3参照)などが挙げられる。また、点眼液剤に防腐剤として用いられる塩化ベンザルコニウムがチリソロールやFITC(fluorescein isothiocyanate)一デキストランの角膜透過性を顕著に促進するのみならず、わずかではあるが結膜透過性も促進するという報告もある(非特許文献2参照)。

【0007】

しかし、これらの先行技術文献には、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼組織への移行性を促進させる方法に関する記述は認められない。

#### 【0008】

一方、有機アミンは眼科において緩衝剤として用いられる。また、有機アミンは点眼液の安定化、可溶化、刺激の低下、防腐効力の向上のためにも用いられる。例えば、プラノプロフェンを含有する点眼液にトロメタミンおよび4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2-スルホエチル)ビペラジンを配合することで、プラノプロフェンの眼に対する刺激性を抑える方法が開示されている(特許文献4参照)。また、サルファ剤を含有する点眼液にモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカノールアミンを配合することで、サルファ剤を可溶化し、防腐効力を向上させる方法が開示されている(特許文献5、特許文献6および特許文献7参照)。防腐剤および安定化剤としてトロメタミンまたは炭素原子が10個以下の同族体を配合したジクロフェナツクナトリウム点眼液も開示されている(特許文献8および特許文献9参照)。

#### 【0009】

しかしながら、これらの先行技術文献には、有機アミンを配合することにより、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内への移行性が促進されたという記載はない。

#### 【0010】

【非特許文献1】H. Sasakiら, Pharmaceutical Research, 1995, 第2巻, 第8号, p. 1146-1150

【非特許文献2】H. Sasakiら, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1995, 第47巻, 第9号, p. 703-707

【特許文献1】特開平2-124817号公報(特許第2683676号)

【特許文献2】国際公開第99/22715号パンフレット

【特許文献3】特開昭63-301822号公報(特許2563336号)

【特許文献4】特開平8-291065号公報(特許第3170619号)

【特許文献5】特公平1-29170号公報

【特許文献6】特開昭59-89616号公報

【特許文献7】特開昭61-12617号公報

【特許文献8】特開昭62-242617号公報

【特許文献9】特開昭62-242618号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0011】

本発明は、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩の点眼後の眼内移行性が促進された水性点眼剤を提供する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、有機アミンまたはその塩を配合することにより、点眼後の眼組織中の2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度が増加することを見出し、本発明の完成に至った。

#### 【0013】

すなわち、本発明は次のものを提供する。

(1) 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、有機アミンまたはその塩を含有する水性点眼剤。

(2) 有機アミンがアミノエチルスルホン酸またはトロメタモールである上記(1)記載の水性点眼剤。

(3) 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度が0.01~0.5w/v%である上記(1)

または(2)記載の水性点眼剤。

(4) 有機アミンまたはその塩の濃度が0.01~5.0w/v%である上記(1)、(2)または(3)のいずれかに記載の水性点眼剤。

(5) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、0.05~2.0w/v%アミノエチルスルホン酸を含有する水性点眼剤。

(6) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤に、有機アミンまたはその塩を配合することを特徴とする、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性を促進させる方法。

(7) 有機アミンがアミノエチルスルホン酸またはトロメタモールである上記(6)記載の方法。

#### 【発明の効果】

##### 【0014】

本発明によれば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に、有機アミンまたはその塩を配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の点眼後の眼内移行性が促進された水性点眼剤を提供できる。

##### 【0015】

したがって、本発明の水性点眼剤は、例えは眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症、ぶどう膜炎などの治療に有利に用いられる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0016】

本発明の水性点眼剤に使用される2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩としては、例えは、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩やカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。これらの塩のうち、特にナトリウム塩が好ましい。2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸およびその薬理学的に許容できる塩は、例えは、特開昭52-23052号(対応US特許4,045,576号)記載の方法またはそれに準じた方法により適宜製造することができる。これら化合物は、合成の条件、再結晶の条件などによりそれらの水和物として得られる。水和物としては例えは1/2水和物、1水和物、3/2水和物などが例示されるが、3/2水和物が好ましい。

##### 【0017】

本発明の水性点眼剤において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の含有量(濃度範囲)は、通常、0.01w/v%~0.5w/v%程度、好ましくは0.05w/v%~0.2w/v%程度、特に好ましくは0.1w/v%~0.2w/v%程度とし、使用目的、適応症状の程度に応じて適宜増減するのが好ましい。

##### 【0018】

本発明の水性点眼剤は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩の眼組織への移行性促進のため、有機アミンまたはその塩を用いる。本発明の水性点眼剤に使用される有機アミンは、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(一般名:トロメタモール)、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカノールアミン;HEPES、1,4-ビス(2-スルホエチル)ビペラジン等のスルホアルキルビペラジン;N,N'-ビス(3-スルホプロピル)エチレンジアミン等のスルホアルキルアルキレンジアミン;アミノエチルスルホン酸などのアミノ酸などがあげられるが、これらのうちトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、エチレンジアミンおよびアミノエチルスルホン酸が好ましく、アミノエチルスルホ

ン酸が特に好ましい。有機アミンの塩としては、無機酸塩（塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、ヨウ化水素酸塩など）および有機酸塩（酢酸塩、ギ酸塩、蔥酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、アジピン酸塩、アルキル磷酸塩など）が挙げられる。さらに、アミノ酸については、無機塩基（ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩など）および有機塩基が挙げられる。

#### 【0019】

本発明の水性点眼剤において、有機アミンの含有量（濃度範囲）は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限0.01w/v%程度、上限5.0w/v%程度である。たとえば、アミノエチルスルホン酸の含有量（濃度範囲）は、下限0.05w/v%程度、上限2.0w/v%程度、好ましくは下限0.1w/v%程度、上限0.7w/v%程度である。

#### 【0020】

また、本発明の水性点眼剤のpHは、通常6.5～8.5に調整される。

#### 【0021】

本発明の水性点眼剤を調製する場合、点眼剤に通常用いられる添加剤、例えは等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなど）、緩衝剤（リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸、イブシロンアミノカプロン酸など）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、バラオキシ安息香酸エステル類、エデト酸ナトリウム、ホウ酸など）、安定化剤（亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエンなど）、pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など）などを適宜添加してもよい。これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、等張化剤は、通常、浸透圧比が0.8～1.2になるように添加する。また、緩衝剤は0.01～2w/v%程度、安定化剤は0.001～1w/v%程度添加する。

#### 【0022】

その投与量は、たとえば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物0.1w/v%を含有する本発明の水性点眼剤を、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症、ぶどう膜炎などの治療に用いる場合、成人1回1～2滴、1日1回程度点眼すればよい。なお、症状により適宜回数を増減する。

#### 【0023】

本発明の水性点眼剤には、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

#### 【実施例】

#### 【0024】

以下に実験例および製剤実施例をあげて本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実験例および製剤実施例のみに限定されるものではない。

#### 【0025】

実験例1 房水内移行性試験

トロメタモールおよびアミノエチルスルホン酸を用いて下記処方のプロムフェナクナトリウムの房水内移行性試験を行った。比較例として下記のホウ酸含有処方を用いた。

#### 【0026】

1. 試験物質

下記処方の点眼剤を調製した。

#### 【0027】

(表1)

成 分	比較例	処方1	処方2
プロムフェナクナトリウム	0.1g	0.1g	0.1g

・ 3 / 2 水和物

ホウ酸	1.8 g	—	—
トロメタモール	—	0.5 g	—
アミノエチルスルホン酸	—	—	0.2 g
濃グリセリン	—	2.0 g	2.4 g
水酸化ナトリウム	適量	—	適量
塩酸	—	適量	—
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.8	7.8	7.8

【0028】

2. 試験方法

角膜に異常のないウサギを選定し、ビベットを用いて各試験物質を  $50 \mu\text{L}$ 、1回点眼投与した ( $n=5$ )。点眼投与2時間後にペントバルビタールナトリウム溶液の過剰投与によりウサギを安樂死させた。生理食塩水で外眼部を洗浄後、27G注射針付きシリンドリを用いて房水を採取した。採取した房水  $160 \mu\text{L}$  に前処理・濃縮用移動相を  $160 \mu\text{L}$  加え混合し、メンプランフィルター ( $0.45 \mu\text{m}$ ) でろ過した。ろ液をHPLC測定サンプルとし、高速液体クロマトグラフ（資生堂 Nanospace SI-1）を使用して下記HPLC条件でプロムフェナク濃度を測定した。

【0029】

< HPLC 条件 >

検出器：紫外吸光光度計（測定波長  $266 \text{ nm}$ ）

カラム：（前処理用） Capcell pak MF Ph,  $4.0 \times 20 \text{ mm}$

：（濃縮用） Capcell pak C18 MG S  $5 \text{ mm } 1.5 \times 35 \text{ mm}$

：（分析用） Capcell pak C18 MG S  $5 \text{ mm } 1.5 \times 250 \text{ mm}$

カラム温度：40°C付近の一定温度、濃縮用カラムのみ室温

移動相：（前処理・濃縮用）リン酸塩緩衝液（pH 7.3）＊：アセトニトリル = 90 : 10 (v/v)

（分析用）リン酸塩緩衝液（pH 7.3）＊：アセトニトリル = 60 : 40

(v/v)

注入量： $70 \mu\text{L} \times 2 = 140 \mu\text{L}$

\*リン酸緩衝液（pH 7.3）：5M塩化テトラブチルアンモニウムを含む50mMリン酸緩衝液（pH 7.3）

【0030】

【表2】

ポンプおよびバルブスイッチングスケジュール：

分析用ポンプ		前処理・濃縮用ポンプ		バルブ
時間[min]	流速 [mL/min]	時間[min]	流速[mL/min]	バルブ位置
0.0	100	0.0	500	A
↓	↓	0.5	250	B
↓	↓	5.5	10	A
↓	↓	29.5	500	A
30.0	100	30.0	500	A

【0031】

3. 結果

ホウ酸含有処方においては、点眼2時間後の房水中濃度が  $214 \pm 46 [\text{ng/mL}]$  となった。トロメタモール含有処方では、点眼2時間後の房水中濃度が  $260 \pm 45 [\text{ng/mL}]$  となった。アミノエチルスルホン酸含有処方では、点眼2時間後の房水中濃度

が $350 \pm 123$  [ng/mL] となった。ホウ酸含有処方と比較して、トロメタモール含有処方では約1.2倍増加し、アミノエチルスルホン酸含有処方では約1.6倍増加した。

### 【0032】

以上のことから、有機アミンであるトロメタモール及びアミノエチルスルホン酸を添加し、pH 7.8 にすることでプロムフェナクの房水内移行性は顕著に増加することが分かった。

### 【0033】

#### 製剤実施例1 水性点眼剤

成 分	分 量
プロムフェナクナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.02 g
ボビドン(K30)	2.0 g
エデト酸ナトリウム	0.02 g
濃グリセリン	2.2 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.8

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

### 【0034】

#### 製剤実施例2 水性点眼剤

成 分	分 量
プロムフェナクナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	0.5 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.02 g
ボビドン(K30)	2.0 g
エデト酸ナトリウム	0.02 g
ホウ酸	1.3 g
ホウ砂	0.74 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.8

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

### 【0035】

#### 製剤実施例3 水性点眼剤

成 分	分 量
プロムフェナクナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	0.5 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.2 g
ボビドン(K30)	1.0 g
エデト酸ナトリウム	0.02 g
ホウ酸	1.8 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量

全量 100 mL  
pH 7.3

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

【0036】

製剤実施例4 水性点眼剤

成 分	分 量
プロムフェナクナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	0.5 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.2 g
ボビドン(K30)	1.0 g
エデト酸ナトリウム	0.02 g
プロピレングリコール	1.6 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	8.3

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

【産業上の利用可能性】

【0037】

本発明によれば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に、有機アミンまたはその塩を配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の点眼後の眼内移行性が促進された水性点眼剤を提供できる。

【0038】

したがって、本発明の水性点眼剤は、例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症、ぶどう膜などの治療に有利に用いられる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の点眼後の眼内移行性が促進された水性点眼剤を提供する。

【解決手段】

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アミノエチルスルホン酸、トロメタモールなどの有機アミンまたはその塩を含有する眼内移行性促進水性点眼剤。

【選択図】なし

出願人履歴

000199175

19900822

新規登録

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

千寿製薬株式会社